

**Imidazopyridazines being angiotensin II antagonists.****Publication number:** EP0657454**Publication date:** 1995-06-14**Inventor:** DORSCH DR DIETER (DE); MEDERSKI DR WERNER (DE); OSSWALD DR MATHIAS (DE); SCHELLING PROF DR PIERRE (DE); BEIER DR NORBERT (DE); LUES DR INGEBORG (DE); MINCK DR KLAUS-OTTO (DE)**Applicant:** MERCK PATENT GMBH (DE)**Classification:****- international:** A61K31/50; A61P9/00; A61P9/10; A61P9/12; A61P25/00; A61P27/02; A61P43/00; C07D487/04; A61K31/50; A61P9/00; A61P25/00; A61P27/00; A61P43/00; C07D487/00; (IPC1-7): C07D235/00; C07D237/00; C07D498/04; C07D487/04; A61K31/50**- european:** C07D487/04**Application number:** EP19940117936 19941114**Priority number(s):** DE19934339868 19931123**Also published as:**JP7267959 (A)  
DE4339868 (A1)**Cited documents:**EP0505893  
EP0547514  
EP0400974  
EP0399731  
EP0574846  
more >>**Report a data error here****Abstract of EP0657454**

Imidazopyridazine derivatives of the formula I in which R is and R<1>, R<2>, R<3>, X and Y have the meanings stated in Claim 1, and the salts thereof show angiotensin II-antagonistic properties and can be used for the treatment of hypertension, aldosteronism, heart failure and elevated intraocular pressure and of central nervous system disorders.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 657 454 A1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 94117936.8

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **C07D 487/04**, A61K 31/50,  
//C07D498/04, C07D237/00,  
C07D235/00

(22) Anmeldetag: 14.11.94

(30) Priorität: 23.11.93 DE 4339868

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
14.06.95 Patentblatt 95/24

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE**

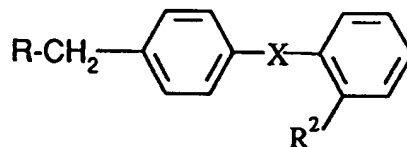
(71) Anmelder: **MERCK PATENT GmbH**  
**Frankfurter Strasse 250**  
**D-64293 Darmstadt (DE)**

(72) Erfinder: **Dorsch, Dr. Dieter**  
**Königsberger Strasse 17A**  
**D-64372 Ober-Ramstadt (DE)**  
Erfinder: **Mederski, Dr. Werner**  
**Am Ohlenberg 29**

**D-64390 Erzhausen (DE)**  
Erfinder: **Osswald, Dr. Mathias**  
**Katzenelnbogenweg 1**  
**D-64673 Zwingenberg (DE)**  
Erfinder: **Schelling, Prof. Dr. Pierre**  
**Bordenbergweg 17**  
**D-64367 Mühlthal (DE)**  
Erfinder: **Beier, Dr. Norbert**  
**Georgenhäuser-Str. 19**  
**D-64354 Reinheim 5 (DE)**  
Erfinder: **Lues, Dr. Ingeborg**  
**Katharinenstrasse 2**  
**D-64297 Darmstadt (DE)**  
Erfinder: **Minck, Dr. Klaus-Otto**  
**Büchestrasse 8**  
**D-64372 Ober-Ramstadt (DE)**

(54) Imidazopyridazine mit Angiotensin II antagonistischen Eigenschaften.

(57) Neue Imidazopyridazinderivate der Formel I

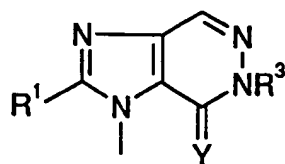


I

EP 0 657 454 A1

worin

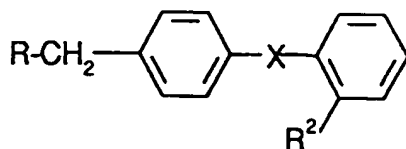
R



bedeutet und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X und Y die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren Salze zeigen Angiotensin II-antagonistische Eigenschaften und können zur Behandlung von Hypertension, Aldosteronismus, Herzinsuffizienz und erhöhtem Augeninnendruck sowie von Störungen des Zentralnervensystems verwendet werden.

Die Erfindung betrifft neue Imidazopyridazinderivate der Formel I

5

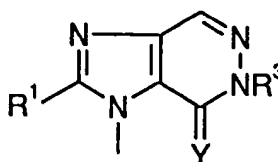


I

10

worin  
R

15



20

R<sup>1</sup> A, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>k</sub>H<sub>2k</sub>- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch O oder S ersetzt ist,

R<sup>2</sup> H, .COOH, COOA, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH-COR<sup>4</sup>, NH-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> oder 1H-5-Tetrazolyl,

R<sup>3</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylgruppe, welche ein- bis vierfach durch C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, CN, COOH, COOA, Ar, Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, -CO-R<sup>5</sup>, -CO-Ar, -CO-Het<sup>2</sup>, -CO-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CO-R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)-A, -C(=NR<sup>9</sup>)-Het<sup>2</sup>, NO<sub>2</sub>, NR<sup>5</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>11</sup>-COR<sup>5</sup>, -NR<sup>11</sup>-COAr, -NR<sup>11</sup>-COOA, -NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>Ar, OR<sup>10</sup>, -S(O)<sub>m</sub>-A, -S(O)<sub>m</sub>-Ar, -SO<sub>2</sub>-NH-Het<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>-OR<sup>11</sup>, Hal und/oder 1H-5-Tetrazolyl substituiert ist und worin auch eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch ein O- oder S-Atom ersetzt sein kann; oder unsubstituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl,

30

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> jeweils C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, worin auch ein oder mehrere H-Atom(e) durch F ersetzt sein können,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> jeweils H, A, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, Ar, ArC<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>- oder Het<sup>2</sup>,

R<sup>6</sup> auch -CH<sub>2</sub>COOA, -SO<sub>2</sub>-A oder -SO<sub>2</sub>-Ar,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen auch eine Alkylenkette mit 2-5 C-Atomen, die ein- oder mehrfach durch Carbonylsauerstoff, Ar, Het<sup>2</sup>, -CO-Ar, -COOA, -CO-N(A)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -SO<sub>2</sub>-Ar und/oder -NH-CO-A substituiert und/oder durch O oder durch -NR<sup>12</sup>- unterbrochen sein kann,

35

R<sup>8</sup> -NH-CHR<sup>11</sup>-COOH, -NH-CHR<sup>11</sup>-COOA, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>m</sub>-Ar, -CH<sub>2</sub>-COOA, -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-NO<sub>2</sub>, -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> oder -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-NH-COOA,

R<sup>9</sup> H, OH, CN, R<sup>13</sup>, OR<sup>13</sup> oder OAr,

40

R<sup>10</sup> H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, das durch Ar, Het<sup>2</sup>, COA oder COAr substituiert sein kann, Ar, COA, COAr oder CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

R<sup>11</sup> H oder A,

R<sup>12</sup> H, A, Ar, COOA, Het<sup>2</sup> oder SO<sub>2</sub>Ar,

R<sup>13</sup> A, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl,

45

X fehlt, -NH-CO-, -CO-NH-, -O-CH(COOH)-, -NH-CH(COOH)-, -NA-CH(COOH)-, -CH=C(COOH)-, -CH=C(CN)- oder -CH=C(1H-5-tetrazolyl)-,

Y O oder S,

A C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,

Ar eine unsubstituierte oder eine durch R<sup>5</sup>, OR<sup>5</sup>, COOH, COOA, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, N(A)<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>-COR<sup>5</sup>, NR<sup>11</sup>-COAr<sup>1</sup>, NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>Ar<sup>1</sup>, Hal oder 1H-5-Tetrazolyl mono- oder disubstituierte Phenylgruppe,

50

Ar<sup>1</sup> eine unsubstituierte oder eine durch R<sup>5</sup>, OR<sup>5</sup>, COOA oder Hal mono- oder disubstituierte Phenylgruppe,

Het<sup>1</sup> einen fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten heterocyclischen Rest mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der einfach durch Carbonylsauerstoff oder =NR<sup>9</sup> und/oder dessen Ring-N-Atom(e) jeweils durch A oder Ar substituiert sein kann (können),

55

Het<sup>2</sup> einen fünf- oder sechsgliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der auch mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,  
 k 0, 1, 2, 3 oder 4,  
 m 0, 1 oder 2 und  
 n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten,

5 sowie ihre Salze.

Ähnliche Verbindungen sind aus der EP-A1-0399731 sowie aus Bioorganic & Medical Chemistry Letters 3 (6), 1019-1024, 1993, bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

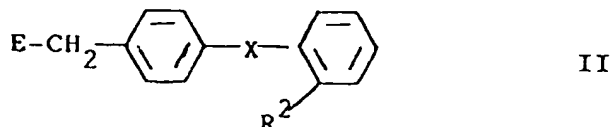
10 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie angiotensin II-antagonistische Eigenschaften und können daher als Arzneimittelwirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Therapie von Herz-, Kreislauf- und Gefäßkrankheiten, vor allem zur Behandlung der angiotensin II-abhängigen Hypertension, des Aldosteronismus, der Herzinsuffizienz und des erhöhten Augeninnendrucks sowie von Störungen des  
 15 Zentralnervensystems eingesetzt werden, ferner von Hypertrophie und Hyperplasie der Blutgefäße und des Herzens, Angina pectoris, Herzinfarkt, Schlaganfall, Restenosen nach Angioplastie oder By-pass-Operationen, Arteriosklerose, Glaukomen, macularer Degeneration, Hyperurikämie, Nierenfunktionsstörungen, z.B. Nierenversagen, Nephropathia diabetica, Retinopathia diabetica, Psoriasis, angiotensin II-vermittelten Störungen in weiblichen Fortpflanzungsorganen, Wahrnehmungsstörungen, z.B. Demenz, Amnesie, Gedächtnisfunktionsstörungen, Angstzuständen, Depression, Epilepsie, des Parkinson-Syndroms und/oder der Bulimie.  
 20

Diese Wirkungen können nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden, wie sie z.B. in der US-PS 4 880 804, der US-PS 5 036 048 und der WO 91/14367 beschrieben sind, ferner von A.T. Chiu et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 250, 867-874 (1989), und von P.C. Wong et al., ibid. 252, 719-725 (1990; in vivo, an Ratten).  
 25

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel II

30



35

worin

E Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell angewandelte OH-Gruppe bedeutet und  
 R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

40 mit einer Verbindung der Formel III

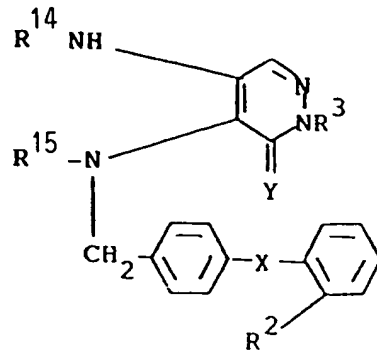
H-R III

worin

45 R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,  
 umsetzt  
 oder  
 (b) eine Verbindung der Formel IV

50

55



IV

worin

$R^{14}$   $R^1$ -CO oder H und

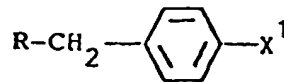
$R^{15}$  H (falls  $R^{14}$   $R^1$ -CO ist) oder  $R^1$ -CO (falls  $R^{14}$  H ist)

bedeuten

und

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
mit einem cyclisierenden Mittel behandelt,  
oder

(c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin X -NH-CO- oder -CO-NH- bedeutet, eine  
Verbindung der Formel V



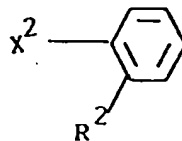
V

worin

$X^1$   $NH_2$  oder  $COOH$  bedeutet und

R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat

oder ein reaktionsfähiges Derivat dieser Verbindung mit einer Verbindung der Formel VI



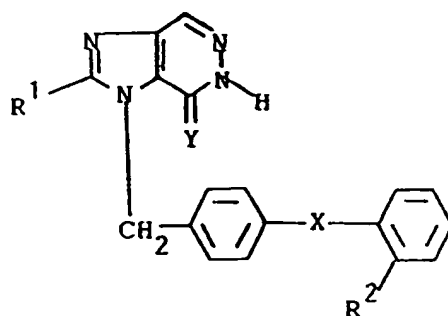
VI

worin

$X^2$   $COOH$  (falls  $X^1$   $NH_2$  ist) oder  $NH_2$  (falls  $X^1$   $COOH$  ist) bedeutet und

$R^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

oder mit einem reaktionsfähigen Derivat dieser Verbindung umgesetzt oder  
(d) eine Verbindung der Formel VII



VII

15 worin

R¹, R², X und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
mit einer Verbindung der Formel VIII

E-R³ VIII

20 worin

R³ und E die oben angegebenen Bedeutungen haben,  
oder einem reaktionsfähigen Derivat einer solchen Verbindung  
umsetzt oder

25 (e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, die eine -C(=NR⁹)-Gruppe enthält, eine entsprechende Carbonylverbindung mit einer Verbindung der Formel H₂N-R⁹, worin R⁹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, behandelt oder

(f) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

30 und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) R und/oder R² in einen oder mehrere andere Reste R und/oder R² umwandelt und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R, R¹ bis R¹⁵, X, Y, A, Ar, Ar¹, Het¹, Het², Hal, k, m, n, E, X¹ und X² die bei den Formeln I bis VIII angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas  
35 anderes angegeben ist.

In den vorstehenden Formeln hat A 1-6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl. Alkenyl steht vorzugsweise für Vinyl, 1- oder 2-Propenyl, 1-Butenyl, ferner 1-Pentenyl oder 1-Hexenyl. Alkynyl steht vorzugsweise für Ethinyl, 1- oder 2-Propinyl, ferner 1-Butinyl, 1-Pentinyl oder 1-Hexinyl. Falls mehrere Reste A, Alkenyl oder Alkynyl in einer Verbindung der Formel I vorhanden sind, so können sie gleich oder voneinander verschieden sein.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch J.

45 R ist ein von 1H-Imidazo[4,5-d]pyridazin ("1H-IP") abgeleiteter Rest, genauer 2-R¹-6,7-dihydro-6-R³-7-(thio)oxo-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-1-yl.

Ar und Ar¹ sind - unabhängig voneinander - vorzugsweise unsubstituiertes, ferner - wie angegeben - monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Trifluormethoxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, ferner bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl. Ar ist darüber hinaus bevorzugt o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Trifluoracetamidophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonamidophenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylsulfonamidophenyl, o-, m- oder p-(1H-5-Tetrazolyl)-phenyl.

55 Het¹ ist vorzugsweise Tetrahydro-2- oder -3-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, 2-, 3-, 4- oder 5-Oxazolidinyl, 2-, 3-, 4- oder 5-Thiazolidinyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Imidazolidinyl,

2-, 3- oder 4-Tetrahydropyranyl, 2-, 3- oder 4-Tetrahydrothiopyranyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidiny, 2-, 3- oder 4-Morpholiny, 1-, 2- oder 3-Piperaziny, 1-Methyl-2- oder -3-pyrrolidiny, 1-Methyl-2-, -3- oder -4-piperidiny, 4-Methyl-2- oder -3-morpholiny, 1-Methyl-2-, -3- oder -4-piperaziny, 1-Phenyl-2- oder -3-pyrrolidiny, 1-Phenyl-2-, -3- oder -4-piperidiny, 4-Phenyl-2- oder -3-morpholiny, 1-Phenyl-2-, -3- oder 4-piperaziny, 2-  
 5 Oxo-3-, -4- oder -5-oxazolidiny, 2-Oxo-3-, -4- oder -5-thiazolidiny, 2-Oxo-1-, -3-, -4- oder -5-imidazolidiny, 2,4-Dioxo-1-, -3- oder -5-imidazolidiny, 2-Oxo-3-phenyl-4- oder -5-oxazolidiny, 2-Oxo-3-o-, -m- oder -p-tolyl-4- oder -5-oxazolidiny, 2-Hydroxyimino-3-, -4- oder -5-oxazolidiny, 2-Methoxyimino-3-, -4- oder -5-oxazolidiny, 2-Hydroxyimino-4-oxo-3- oder -5-oxazolidiny, 2-Methoxyimino-4-oxo-3- oder -5-oxazolidiny.

Het<sup>2</sup> ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-  
 10 Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidiny, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -4-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridaziny, Pyraziny, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-,  
 15 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Isindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2-1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoliny, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinoliny, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnoliny, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazoliny, 1H-1-, -2-, -5-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-b]pyridyl, 3H-2-, -3-, -5-, -6- oder  
 20 -7-Imidazo[4,5-b]pyridyl, 1H-1-, -2-, -4-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-c]pyridyl, 3H-2-, -3-, -4-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-c]pyridyl.

In den Begriff "Het<sup>2</sup>" eingeschlossen sind auch die homologen Reste, in denen der heteroaromatische Ring durch eine oder mehrere, vorzugsweise 1 oder 2, A-Gruppen, vorzugsweise Methyl- und/oder Ethylgruppen substituiert ist, z.B. 3-, 4- oder 5-Methyl-2-furyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-furyl, 2,4-Dimethyl-3-  
 25 furyl, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-thienyl, 3-Methyl-5-tert.-butyl-2-thienyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-thienyl, 2- oder 3-Methyl-1-pyrrolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-pyrrolyl, 3,5-Dimethyl-4-ethyl-2-pyrrolyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-1-imidazolyl, 4-Methyl-5-pyrazolyl, 4- oder 5-Methyl-3-isoxazolyl, 3- oder 5-Methyl-4-isoxazolyl, 3- oder 4-Methyl-5-isoxazolyl, 3,4-Dimethyl-5-isoxazolyl, 4- oder 5-Methyl-2-thiazolyl, 4- oder 5-Ethyl-2-thiazolyl, 2- oder 5-Methyl-4-thiazolyl, 2- oder 4-Methyl-5-thiazolyl, 2,4-Dimethyl-5-thiazolyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Methyl-2-  
 30 pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Methyl-3-pyridyl, 2- oder 3-Methyl-4-pyridyl, 4-Methyl-2-pyrimidiny, 4,5-Dimethyl-2-pyrimidiny, 2-, 5- oder 6-Methyl-4-pyrimidiny, 2,6-Dimethyl-4-pyrimidiny, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-2-benzofuryl, 2-Ethyl-3-benzofuryl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-2-benzothienyl, 3-Ethyl-2-benzothienyl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-3-indolyl, 1-Methyl-5- oder 6-benzimidazolyl, 1-Ethyl-5- oder 6-benzimidazolyl.

Die Gruppen -C<sub>k</sub>H<sub>2k</sub>- und -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>- sind vorzugsweise geradkettig und stehen somit bevorzugt für -(CH<sub>2</sub>)-  
 35 k- und -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, insbesondere für -CH<sub>2</sub>-, ferner für -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, aber auch z.B. für -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- oder -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-. Der Parameter k kann bevorzugt auch 0 sein, so daß die Gruppe -C<sub>k</sub>H<sub>2k</sub>- fehlt.

Der Parameter m ist vorzugsweise 0 oder 2.

Der Rest R<sup>1</sup> ist vorzugsweise geradkettig und steht bevorzugt für A, insbesondere Ethyl, Propyl oder  
 40 Butyl, ferner Methyl, Pentyl oder Hexyl, sowie für Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, insbesondere Cyclopropyl, ferner Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, weiterhin insbesondere für Alkenyl mit vorzugsweise 3-6 C-Atomen, vor allem Allyl oder 1-Propenyl, ferner 1-Butenyl, 1-Pentenyl oder 1-Hexenyl; für Alkiny mit vorzugsweise 3-6 C-Atomen, vor allem Propargyl oder 1-Propinyl, ferner 1-Butinyl, 1-Pentinyl oder 1-Hexinyl; für Cycloalkylalkyl mit vorzugsweise 4-8 C-Atomen, vor allem Cyclopropylmethyl, 1- oder 2-  
 45 Cyclopropylethyl, ferner Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl; für Alkoxy mit vorzugsweise 1-4 C-Atomen wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Isobutoxy; für Alkoxyalkyl mit vorzugsweise 2-5 C-Atomen wie Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Propoxymethyl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, 2-Ethoxyethyl; für Alkylthio mit vorzugsweise 1-4 C-Atomen wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Butylthio, Isobutylthio; für Alkylthioalkyl mit vorzugsweise 2-5 C-Atomen wie Methylthiomethyl, Ethylthiomethyl,  
 50 Propylthiomethyl, 2-Methylthio-ethyl, 3-Methylthio-propyl, 2-Ethylthio-ethyl.

Der Rest R<sup>2</sup> ist vorzugsweise 1H-5-Tetrazolyl, ferner bevorzugt COOH, COOCH<sub>3</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CN oder NHSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

Der Rest R<sup>3</sup> steht z.B. bevorzugt für Cyanalkyl (insbesondere Cyanmethyl, 2-Cyanethyl, 3-Cyanpropyl); AOOC-alkyl (insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylmethyl, 2-Methoxycarbonyl-ethyl, 2-Et-  
 55 hoxycarbonyl-ethyl); Carboxyalkyl (insbesondere Carboxymethyl, 2-Carboxyethyl, 3-Carboxypropyl), 1H-5-Tetrazolyl-alkyl [insbesondere 1H-5-Tetrazolyl-methyl, 2-(1H-5-Tetrazolyl)-ethyl, 3-(1H-5-Tetrazolyl)-propyl]; Aralkyl, insbesondere Benzyl, 1- oder 2-Phenylethyl, 1-, 2- oder 3-Phenylpropyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Phenylbutyl, o-, m- oder p-Fluorbenzyl, (bevorzugt) o-, m- oder p-Chlorbenzyl, o-, m- oder p-Brombenzyl, o-



, m- oder p-Methylbenzyl, o-, m- oder p-Trifluormethylbenzyl, (bevorzugt) o-, m- oder p-Methoxycarbonylbenzyl, (bevorzugt) o-, m- oder p-Ethoxycarbonylbenzyl, (bevorzugt) o-, m- oder p-Cyanbenzyl, o-, m- oder p-Carboxybenzyl, o-, m- oder p-Nitrobenzyl, o-, m- oder p-Aminobenzyl, o-, m- oder p-Trifluoracetamidobenzyl, o-, m- oder p-Trifluormethylsulfonamidobenzyl, (bevorzugt) o-, m- oder p-(1H-5-Tetrazolyl)-benzyl;  
 5 R<sup>5</sup>-CO-alkyl (insbesondere R<sup>5</sup>-CO-CH<sub>2</sub>), wie 2-Oxopropyl, 2-Oxobutyl, 3-Methyl-2-oxobutyl, 3,3-Dimethyl-2-oxobutyl, 3,3,3-Trifluor-2-oxopropyl, 3,3,4,4,4-Pentafluor-2-oxobutyl; Ar-CO-alkyl (insbesondere Ar-CO-CH<sub>2</sub>), wie Phenacyl (= 2-Oxo-2-phenyl-ethyl), o-, m- oder p-Methylphenacyl, o-, m- oder p-Ethylphenacyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenacyl, o-, m- oder p-Methoxyphenacyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenacyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-phenacyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenacyl, o-, m- oder p-Carboxyphenacyl, o-,  
 10 m- oder p-Methoxycarbonylphenacyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenacyl, o-, m- oder p-Cyanphenacyl, o-, m- oder p-Acetamidophenacyl, o-, m- oder p-Trifluoracetamidophenacyl, o-, m- oder p-Methylsulfonamidophenacyl, o-, m- oder p-Trifluormethylsulfonamidophenacyl, o-, m- oder p-(1H-5-Tetrazolyl)-phenacyl; Het<sup>2</sup>-CO-alkyl (insbesondere Het<sup>2</sup>-CO-CH<sub>2</sub>), wie 2-Furoylmethyl, 2-Thenoylmethyl, Picolinoylmethyl, Nicotinoylmethyl, Isonicotinoylmethyl, Pyrazin-carbonylmethyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidincarbonylmethyl, 3- oder  
 15 4-Pyridazincarbonylmethyl, Benzofuran-2-, -3-, -4-, -5-, -6- oder -7-carbonylmethyl, Benzothiophen-2-, -3-, -4-, -5-, -6- oder -7-carbonylmethyl, Indol-2-, -3-, -4-, -5-, -6- oder -7-carbonylmethyl; Het<sup>1</sup>-alkyl (insbesondere Het<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>), wie 2-Oxo-3-Ar-5-oxazolidinyl-alkyl, im einzelnen z.B. 2-Oxo-3-m-tolyl-5-oxazolidinyl-methyl; Het<sup>2</sup>-alkyl (insbesondere Het<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>), wie 2- oder 3-Furylmethyl, 2- oder 3-Thienylmethyl, 5-Isoxazolylmethyl, 5-Methyl-3-isoxazolylmethyl, 2-, 3- oder 4-Pyridylmethyl, Pyrazinylmethyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinylmethyl, 3- oder 4-Pyridazinylmethyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofurylmethyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiophenylmethyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolylmethyl; Ar-alkenyl, z.B. Cinnamyl; im "alkenyl"-Teil durch  
 20 COOA substituiertes Ar-alkenyl, z.B. 3-Ethoxycarbonyl-2-phenyl-2-propen-1-yl; -CH(COOA)-Ar, z.B.  $\alpha$ -Methoxycarbonyl-benzyl,  $\alpha$ -Ethoxycarbonyl-benzyl,  $\alpha$ -Isopropoxycarbonyl-benzyl; R<sup>6</sup> R<sup>7</sup> N-CO-alkyl (insbesondere R<sup>6</sup> R<sup>7</sup> N-CO-CH<sub>2</sub>), wie Carbamoylmethyl, 2-Carbamoylethyl, N-Methyl-carbamoylmethyl, 2-N-Methylcarbamoylethyl, N-Ethyl-carbamoylmethyl, N-Propyl-carbamoylmethyl, N-Isopropyl-carbamoylmethyl, N-Butyl-carbamoylmethyl, N-Isobutyl-carbamoylmethyl, N-sek.-Butyl-carbamoylmethyl, N-tert.-Butyl-carbamoylmethyl, N,N-Dimethyl-carbamoylmethyl, 2-N,N-Dimethyl-carbamoylethyl, N-Methyl-N-ethyl-carbamoylmethyl, N,N-Diethyl-carbamoylmethyl, N,N-Dipropyl-carbamoylmethyl, N,N-Diisopropyl-carbamoylmethyl, N,N-Dibutyl-carbamoylmethyl; Aziridinocarbonylmethyl, Pyrrolidinocarbonylmethyl, Piperidinocarbonylmethyl, N-Phenyl-carbamoylmethyl, 2-N-Phenyl-carbamoylethyl, N-o-, -m- oder -p-Tolyl-carbamoylmethyl, N-o-, m- oder -p-Trifluormethylphenyl-carbamoylmethyl, N-o-, -m- oder -p-Carboxyphenyl-carbamoylmethyl, N-o-, -m- oder -p-Ethoxycarbonylphenyl-carbamoylmethyl, N-o-, -m- oder -p-Fluorphenyl-carbamoylmethyl, N-o-, -m- oder -p-Chlorphenyl-carbamoylmethyl, N-(2,3-, N-(2,4-, N-(2,5-, N-(2,6-, N-(3,4- oder N-(3,5-Dimethylphenyl)-carbamoylmethyl, 2-N-(2,3-, 2-N-(2,4-, 2-N-(2,5-, 2-N-(2,6-, 2-N-(3,4- oder 2-N-(3,5-Dimethylphenyl)-carbamoylethyl; N-(2-, N-(3- oder N-(4-Pyridyl)-carbamoylmethyl, 2-N-(2-Pyridyl)-carbamoylethyl, N-(2- oder N-(3-Thienyl)-carbamoylmethyl; N-Methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl, 2-N-Methyl-N-phenyl-carbamoylethyl, N-Ethyl-N-phenyl-carbamoylmethyl; N-Methyl-N-benzyl-carbamoylmethyl, N-Methyl-N-(2-phenylethyl)-carbamoylmethyl, N-Methyl-N-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-carbamoylmethyl, 2-N-Methyl-N-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-carbamoylethyl; O<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-CO-alkyl wie 3-Nitro-2-oxopropyl, 4-Nitro-3-oxopropyl; AOOC-NH-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-CO-alkyl wie 4-BOC-amino-2-oxobutyl, 5-BOC-amino-2-oxopentyl, 6-BOC-amino-2-oxohexyl; H<sub>2</sub>N-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-CO-alkyl, z.B. 3-Amino-2-oxopropyl, 4-Amino-2-oxobutyl, 5-Amino-2-oxopentyl, 6-Amino-2-oxohexyl, 4-Amino-3-oxobutyl; Ar-SO<sub>2</sub>-NH-CO-alkyl wie N-Phenylsulfonylcarbamoylmethyl; A-S-alkyl wie Methylthiomethyl; A-SO-alkyl, z.B. Methylsulfinylmethyl; A-SO<sub>2</sub>-alkyl z.B. Methylsulfonylmethyl; Ar-S-alkyl, z.B. Phenylthio-methyl; Ar-SO-alkyl, z.B. Phenylsulfinyl-methyl; Ar-SO<sub>2</sub>-alkyl z.B. Phenylsulfonyl-methyl; Hydroxy-Ar-alkyl, z.B. 2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl; R<sup>6</sup> R<sup>7</sup> N-CO-Ar-alkyl, z.B.  $\alpha$ -(N,N-Dimethyl-carbamoyl)-benzyl,  $\alpha$ -(N,N-Diethyl-carbamoyl)-benzyl,  $\alpha$ -(Pyrrolidinocarbonyl)-benzyl.

Die Reste R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> enthalten bevorzugt 1, 2 oder 3-C-Atome und bedeuten vorzugsweise Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder 3,3,3-Trifluorpropyl.

Die Reste R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> stehen vorzugsweise für H oder A, R<sup>6</sup> steht zusätzlich bevorzugt für Ar, Ar-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub> oder Het<sup>2</sup>. Die Gruppe -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> steht dementsprechend bevorzugt für NH<sub>2</sub>, NHA, N(A)<sub>2</sub>, NHA<sub>2</sub>, NAA<sub>2</sub>, NH-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>Ar, NA-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>Ar, NHHet<sup>2</sup> oder NAAr. Weitere bevorzugte Gruppen -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> sind diejenigen, in denen R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> zusammen eine Alkylkette mit 2-5 C-Atomen bedeuten, die wie angegeben substituiert und/oder durch O oder durch -NR<sup>12</sup>- unterbrochen sein kann. Besonders bevorzugte Gruppen -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> dieser Art sind z.B. Aziridino, Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Piperazino, 2-Oxo-pyrrolidino, 2-Alkoxy-carbonyl-pyrrolidino (worin die Alkoxygruppe 1-4 C-Atome enthält) wie 2-Methoxycarbonyl-pyrrolidino oder 2-Ethoxycarbonyl-pyrrolidino, 2- oder 3-Alkanoylamino-pyrrolidino wie 2- oder 3-Acetamido-pyrrolidino, 2-, 3- oder insbesondere 4-Oxo-piperidino, 2-, 3- oder insbesondere 4-Ar-piperidino wie 2-, 3- oder 4-Phenyl-piperidino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Methoxyphenyl-piperidino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Nitrophenyl-piperidino, 4-o-,  
 55

4-m- oder 4-p-Chlorphenyl-piperidino, 3-Hydroxymethyl-4-p-chlorphenyl-piperidino, 2-, 3- oder 4-(2-Thienyl)-piperidino, 2-, 3- oder 4-N,N-Dimethylcarbamoyl-piperidino, 2-, 3- oder 4-N,N-Diethylcarbamoyl-piperidino, 2-, 3- oder 4-Benzoyl-piperidino, 2-, 3- oder 4-p-Methoxybenzoyl-piperidino, 4-Methylpiperazino, 4-Phenyl-piperazino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Methoxyphenyl-piperazino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Nitrophenyl-piperazino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Chlorphenyl-piperazino, 4-(2-Pyrimidinyl)-piperazino, 4-Methoxycarbonyl-piperazino, 4-Ethoxycarbonyl-piperazino, 4-BOC-piperazino, 4-Phenylsulfonyl-piperazino, 4-p-Tolylsulfonyl-piperazino, 4-o-, 4-m- oder 4-p-Fluorphenylsulfonyl-piperazino.

R<sup>9</sup> ist vorzugsweise OH, A oder OA.

R<sup>10</sup> ist vorzugsweise H oder A.

10 R<sup>11</sup> ist vorzugsweise H oder CH<sub>3</sub>.

R<sup>12</sup> ist vorzugsweise H, A oder Ar.

R<sup>13</sup> ist vorzugsweise A.

Der Rest X fehlt vorzugsweise oder bedeutet vorzugsweise -NH-CO- oder -CO-NH-.

Der Rest Y ist vorzugsweise O, aber auch S.

15 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen - optisch-aktiven oder optisch-inaktiven - Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ih ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei Formel I angegebenen Bedeutungen haben, worin jedoch:

- in Ia X fehlt;
- in Ib X -NH-CO- bedeutet;
- 25 in Ic X -CO-NH- bedeutet;
- in Id X -O-CH(COOH)- bedeutet;
- in Ie X -NH-CH(COOH)- bedeutet;
- in If X -CH = C(COOH)- bedeutet;
- in Ig X -CH = C(CN)- bedeutet;
- 30 in Ih X -CH = C(1H-5-tetrazolyl)- bedeutet.

Verbindungen der Formel Ia sind besonders bevorzugt.

Weiterhin sind bevorzugt:

35 Verbindungen der Formeln Ii sowie Iai bis Ihi, die den Verbindungen der Formeln I sowie Ia bis Ihi entsprechen, worin jedoch zusätzlich Y ein O-Atom bedeutet;

Verbindungen der Formeln Ij, Iaj bis Iij sowie Iaij bis Ihij, die den Formeln I, Ia bis Ii sowie Iai bis Ihi entsprechen, worin jedoch zusätzlich R<sup>1</sup> A (insbesondere mit 2-4 C-Atomen) oder Cyclopropyl bedeutet;

40 Verbindungen der Formeln Ik, Iak bis Ijk, Iaik bis Iijk sowie Iaijk bis Ihijk, die den Formeln I, Ia bis Ij, Iai bis Iij sowie Iaij bis Ihij entsprechen, worin jedoch zusätzlich R<sup>2</sup> CN oder 1H-5-Tetrazolyl bedeutet.

Weitere bevorzugte Gruppen von Verbindungen entsprechen der Formel I sowie den anderen vorstehend genannten Formeln, worin jedoch der Rest R<sup>3</sup> folgende Bedeutungen hat:

- (a) Ar-alkyl, bevorzugt Ar-CH<sub>2</sub>-;
- (b) R<sup>5</sup>-CO-alkyl, bevorzugt R<sup>5</sup>-CO-CH<sub>2</sub>-;
- 45 (c) R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-CO-alkyl, bevorzugt R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-CO-CH<sub>2</sub>-;
- (d) Hydroxy-Ar-alkyl.

In einer ausgewählten Gruppe von Verbindungen der Formel I bedeuten

- R<sup>1</sup> Ethyl, Propyl, Butyl oder Cyclopropyl,
- R<sup>2</sup> COOH, CN oder 1H-5-Tetrazolyl,
- 50 R<sup>3</sup> Benzyl, o-Chlorbenzyl, 2-Oxo-3,3-dimethyl-butyl, N,N-Dimethyl-carbamoylmethyl, N,N-Diethyl-carbamoylmethyl, Pyrrolidino-carbonylmethyl, 2-Hydroxy-2-phenyl-ethyl, α-Isopropoxy-carbonyl-benzyl oder α-N,N-Dimethyl-carbamoyl-benzyl und
- Y O, während
- X fehlt.

55 Eine kleine ausgewählte Gruppe bevorzugter Verbindungen entspricht der Formel I, worin

R einen 2-Butyl-4,5-dihydro-4-oxo-5-R<sup>3</sup>-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-3-yl-rest,

R<sup>2</sup> 1H-5-Tetrazolyl und

R<sup>3</sup> Benzyl, α-Isopropoxycarbonylbenzyl oder N,N-Dimethyl-carbamoylmethyl bedeuten und

X fehlt.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; insbesondere aber in  
5 der EP-A1-O 399 731) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

10 Die Verbindungen der Formel I können erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt. Besonders die Biphenylderivate der Formel I (worin X fehlt) sind auf diesem Wege gut erhältlich.

In den Verbindungen der Formel II bedeutet E vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe wie Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder  
15 Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Die Umsetzung von II mit III erfolgt zweckmäßig, indem man zunächst III durch Behandeln mit einer Base in ein Salz umwandelt, z.B. mit einem Alkalimetallalkoholat wie  $\text{CH}_3\text{ONa}$  oder K-tert.-Butylat in einem Alkohol wie Methanol oder tert.-Butanol oder mit einem Alkalimetallhydrid wie NaH oder einem Alkalimetallalkoholat in Dimethylformamid (DMF), und dieses dann in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem Amid  
20 wie DMF, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylacetamid oder einem Sulfoxid wie Dimethylsulfoxid (DMSO), mit II umsetzt, zweckmäßig bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $100^\circ$ , vorzugsweise zwischen  $10$  und  $30^\circ$ . Als Basen eignen sich auch Alkalimetall-hydrogencarbonate wie  $\text{NaHCO}_3$  oder  $\text{KHCO}_3$ .

Die Verbindungen der Formel I sind weiterhin durch Cyclisierung von Verbindungen der Formel IV erhältlich. Diese Cyclisierung gelingt zweckmäßig durch Erhitzen mit Polyphosphorsäure, Essigsäure oder  
25 Diglyme auf Temperaturen zwischen etwa  $80$  und  $180^\circ$ , vorzugsweise zwischen  $120$  und  $160^\circ$ .

Säureamide der Formel I ( $X = -\text{NH}-\text{CO}-$  oder  $-\text{CO}-\text{NH}-$ ) sind ferner erhältlich durch Umsetzung von Verbindungen der Formel V (oder ihrer reaktionsfähigen Derivate) mit Verbindungen der Formel VI (oder ihrer reaktionsfähigen Derivate).

Als reaktionsfähige Derivate der Carbonsäuren der Formeln V und VI ( $X^1$  bzw.  $X^2 = \text{COOH}$ ) eignen sich  
30 vorteilhaft die entsprechenden Chloride, Bromide oder Anhydride. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig in Gegenwart eines inerten Lösungsmittel, z.B. eines halogenierten Kohlenwasserstoffs wie Dichlormethan, Chloroform, Trichlorethen oder 1,2-Dichlorethan oder eines Ethers wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan, bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $150^\circ$ , vorzugsweise zwischen  $20$  und  $80^\circ$ . Setzt man Säurehalogenide um, so empfiehlt sich der Zusatz einer Base, z.B. eines tertiären Amins wie Triethylamin, Pyridin oder 4-Dimethylaminopyridin.

Die Verbindungen der Formel I können auch durch Reaktion einer Verbindung der Formel VII (entsprechend der Formel I, aber H an Stelle von  $\text{R}^3$ ) mit einer Verbindung der Formel VIII erhalten werden. Man arbeitet dabei bevorzugt in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem Säureamid wie DMF, N-Methylpyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-oxo-hexahydropyrimidin oder Phosphorsäure-hexamethyl-triamid, einem  
40 Alkohol wie Methanol oder tert.-Butanol, einem Ether wie THF oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan oder Gemischen davon als Lösungsmittel und/oder in Gegenwart eines Alkalimetallalkoholats wie Natriummethylat oder Kalium-tert.-butylat, eines Alkalimetallhydrids wie Natrium- oder Kaliumhydrid, eines Alkalimetallcarbonats wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, eines Alkalimetallbicarbonats wie Natrium- oder Kaliumbicarbonat oder eines tertiären Amins wie Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin bei  
45 Temperaturen zwischen etwa  $-30$  und  $200$ , vorzugsweise zwischen  $20$  und  $60^\circ$ .

Verbindungen der Formel I, welche die Gruppe  $-\text{C}(=\text{NR}^9)-$  enthalten, können aus Carbonylverbindungen, die stattdessen die Gruppe  $-\text{CO}-$  enthalten, sonst aber der Formel I entsprechen, durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel  $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^9$  hergestellt werden. Diese letztgenannten umfassen Ammoniak, Hydroxylamin, O-Alkyl-, O-Alkenyl-, O-Alkynyl- und O-Aryl-hydroxylamine, Cyanamid und primäre Amine der  
50 Formel  $\text{R}^{13}-\text{NH}_2$ .

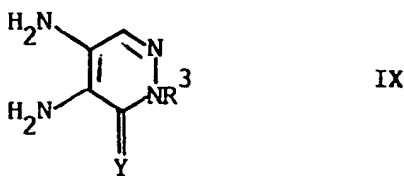
Weiterhin kann man eine Verbindung der Formel I durch Solvolyse (z.B. Hydrolyse) oder Hydrogenolyse aus einem ihrer funktionellen Derivate in Freiheit setzen.

So kann man Carbonsäuren der Formel I, worin X  $-\text{O}-\text{CH}(\text{COOH})-$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-$ ,  $-\text{NA}-\text{CH}(\text{COOH})-$  oder  $-\text{CH}=\text{C}(\text{COOH})-$  bedeutet, erhalten durch Verseifung entsprechender Alkylester, z.B. mit NaOH oder  
55 KOH in wässriger Lösung mit oder ohne Zusatz eines inerten organischen Lösungsmittels wie Methanol, Ethanol, THF oder Dioxan bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $100^\circ$ , oder durch Hydrogenolyse entsprechender Benzylester, z.B. an Pd-Kohle bei Drucken zwischen  $1$  und  $200$  bar und bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $100^\circ$  in einem der angegebenen inerten Lösungsmittel.

Ferner ist es möglich, nach einer der angegebenen Methoden eine Verbindung herzustellen, die der Formel I entspricht, aber an Stelle einer 5-Tetrazolylgruppe eine in 1-Stellung (oder 2-Stellung) funktionell abgewandelte (durch eine Schutzgruppe geschützte) 1H-(oder 2H)-5-Tetrazolylgruppe enthält. Als Schutzgruppe eignen sich beispielsweise: Triphenylmethyl, abspaltbar mit HCl oder Ameisensäure in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. Ether/ Dichlormethan/Methanol; 2-Cyanethyl, abspaltbar mit NaOH in Wasser/THF; p-Nitrobenzyl, abspaltbar mit H<sub>2</sub>/Raney-Nickel in Ethanol (vgl. E-A2-0 291 969).

Die Ausgangsstoffe, insbesondere diejenigen der Formeln II, VI und VIII, sind teilweise bekannt. Falls sie nicht bekannt sind, können sie nach bekannten Methoden in Analogie zu bekannten Stoffen hergestellt werden. Verbindungen der Formel III (Y = O) sind z.B. erhältlich durch Reaktion von Carbonsäuren der Formel R<sup>1</sup>-COOH mit 4,5-Diamino-2,3-dihydropyridazin-3-on in Gegenwart von DAPECI. Dabei entstehen Gemische von 4-R<sup>1</sup>-CONH-5-amino- und 4-Amino-5-R<sup>1</sup>-CONH-2,3-dihydropyridazin-3-onen, die mit Essigsäure zu Verbindungen entsprechend Formel III, aber R<sup>3</sup> = H cyclisiert werden können. Diese können in 1-Stellung geschützt (blockiert) und anschließend mit Verbindungen der Formel VIII umgesetzt werden; schließlich spaltet man die Schutzgruppe ab.

Verbindungen der Formel IV sind z.B. erhältlich durch Umsetzung von Verbindungen der Formel IX



worin jedoch die eine Aminogruppe durch eine Aminoschutzgruppe (z.B. Benzyl, A-O-CO- oder Benzyloxycarbonyl) geschützt ist, mit Verbindungen der Formel II sowie nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe und Reaktion mit Säuren der Formel R<sup>1</sup>-COOH oder deren funktionellen Derivaten; sie werden in der Regel nicht isoliert, sondern entstehen in situ bei der letztgenannten Umsetzung.

Verbindungen der Formel V können durch Reaktion von III mit Benzylchloriden der Formel Cl-CH<sub>2</sub>-p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-X<sup>3</sup> (worin X<sup>3</sup> eine geschützte NH<sub>2</sub>- oder COOH-Gruppe bedeutet) und nachfolgende Abspaltung der Schutzgruppe hergestellt werden.

Verbindungen der Formel VII sind z.B. erhältlich durch Reaktion von Verbindungen entsprechend Formel III, die jedoch an Stelle von R<sup>3</sup> ein H-Atom tragen, mit Verbindungen der Formel II.

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere der Reste R und/oder R<sup>2</sup> in andere Reste R und/oder R<sup>2</sup> umwandelt, z.B. indem man Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert und/oder freie Amino- und/oder Hydroxygruppen funktionell abwandelt und/oder funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppen durch Solvolyse oder Hydrogenolyse freisetzt und/oder Nitrilgruppen zu COOH-Gruppen hydrolysiert oder mit Derivaten der Stickstoffwasserstoffsäure, z.B. Natriumazid in N-Methylpyrrolidon oder Trimethylsinnazid in Toluol, zu Tetrazolylgruppen umgesetzt und/oder Thioethergruppen zu SO- oder SO<sub>2</sub>-Gruppen oxydiert, z.B. mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oder einer Persäure wie 3-Chlorperbenzoesäure.

So kann man beispielsweise freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach üblichen Methoden in Freiheit gesetzt werden. So kann z.B. eine Verbindung der Formel I, die eine NHCOR<sup>5</sup>- oder eine COOA-Gruppe enthält, in die entsprechende Verbindung der Formel I umgewandelt werden, die stattdessen eine NH<sub>2</sub>- oder eine HOOC-Gruppe enthält. COOA-Gruppen können z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Umsetzung von Nitrilen der Formel I (z.B. solche mit R<sup>2</sup> = CN) mit Derivaten der Stickstoffwasserstoffsäure führt zu Tetrazolen der Formel I (z.B. mit R<sup>2</sup> = 1H-5-Tetrazolyl). Bevorzugt verwendet man Trialkylsinnazide wie Trimethylsinnazid in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Toluol bei Temperaturen zwischen 20 und 150°, vorzugsweise zwischen 80 und 140°, oder

Natriumazid in N-Methylpyrrolidon bei Temperaturen zwischen etwa 100 und 200°. Anschließend wird die Trialkylzinn-Gruppe abgespalten, entweder durch Behandeln mit Salzsäure, z.B. in Dioxan, oder mit Alkali, z.B. in Ethanol/Wasser, oder mit Ameisensäure, z.B. in Methanol, oder durch Chromatographie an einer Kieselgel-Säule, z.B. mit Ethylacetat/Methanol).

5 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, 15 Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalinmono- und disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I, die COOH- oder Tetrazolylgruppen enthalten, mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden. Die 20 Kaliumsalze der Tetrazolylderivate sind besonders bevorzugt.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in 25 der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalations-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Für die 30 Applikation als Inhalations-Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgasgemisch enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z.B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden. Die neuen Verbindungen können lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine, Diuretika, Antiphlogistika.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel 35 befindlichen Präparaten, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-PS 4 880 804 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 mg und 1 g, insbesondere zwischen 50 und 500 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,1 und 50 mg/kg, insbesondere 1 und 10 mg/kg Körpergewicht.

Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, 40 beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen 55 bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. FAB = massenspektroskopisch nach der "fast

atom bombardment"-Methode erhaltener Molionenpeak ( $M^+ + 1$ ). IP = Imidazo[4,5-d]pyridazin, IPe = Imidazo[4,5-d]pyridazine.

#### Beispiel 1

5

(a) Eine Lösung von 0,23 g Na in 20 ml Methanol wird innerhalb 15 Minuten zugetropft zu einer Lösung von 2,77 g 2-Butyl-6,7-dihydro-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-7-oxo-1H-IP [erhältlich durch Kondensation von Valeriansäure mit 4,5-Diamino-2,3-dihydro-3-oxo-pyridazin in Gegenwart von DAPECI zu einem Gemisch von 2,3-Dihydro-3-oxo-4-valeramido-5-amino-pyridazin und 2,3-Dihydro-3-oxo-4-amino-5-valeramido-pyridazin, Cyclisierung des Gemischs mit Essigsäure zu 2-Butyl-6,7-dihydro-7-oxo-1H-IP, Reaktion mit Benzylbromid in Methanol in Gegenwart von  $\text{CH}_3\text{ONa}$  zu 1-Benzyl-2-butyl-6,7-dihydro-7-oxo-1H-IP, Reaktion mit N,N-Dimethyl-chloracetamid in DMF in Gegenwart von K-tert.-Butylat zu 1-Benzyl-2-butyl-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-6,7-dihydro-7-oxo-1H-IP und hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe] in 75 ml Methanol. Man rührt noch 30 Minuten bei 20°, dampft ein, löst den Rückstand in 20 ml DMF und tropft bei 0° unter Rühren eine Lösung von 3,05 g 4'-Brommethyl-biphenyl-2-carbonsäure-methylester in 10 ml DMF hinzu. Man rührt 16 Stunden bei 20°, dampft ein, arbeitet wie üblich auf, chromatographiert an Kieselgel und erhält 2-Butyl-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-6,7-dihydro-1-(2'-methoxycarbonyl-biphenyl-4-methyl)-7-oxo-1H-IP.

(b) Ein Gemisch von 1 g des nach (a) erhaltenen Methylesters, 12 ml wässriger 2 n NaOH-Lösung und 48 ml Methanol wird 2 Std. gekocht, dann eingedampft. Man arbeitet wie üblich auf (wässrige Salzsäure bis pH 3/Dichlormethan) und erhält 2-Butyl-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-6,7-dihydro-1-(2'-carboxy-biphenyl-4-methyl)-7-oxo-1H-IP.

#### Beispiel 2

25

Analog Beispiel 1 erhält man aus 2,77 g 2-Butyl-6,7-dihydro-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-7-oxo-1H-IP und 2,98 g 3-p-Brommethyl-phenyl-2-phenyl-acrylnitril [F. 178°; erhältlich durch Kondensation von p-Tolylaldehyd mit Phenylacetnitril in Gegenwart von  $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$  in Ethanol zu 2-Phenyl-3-p-tolyl-acrylnitril (F. 61°) und Bromierung mit N-Bromsuccinimid in Dichlormethan] das 2-Butyl-1-[p-(1-cyan-2-phenyl-vinyl)-benzyl]-6,7-dihydro-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-7-oxo-1H-IP.

#### Beispiel 3

Ein Gemisch von 1,02 g Valeriansäure, 4,45 g 5-Amino-2,3-dihydro-3-oxo-4-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl-amino)-2-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-pyridazin (erhältlich durch Reaktion von 4-Amino-5-benzyl-amino-2,3-dihydro-3-oxo-2-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-pyridazin mit 4-Brommethyl-2'-cyan-biphenyl ("IIa") zu 5-Benzylamino-4-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl-amino)-2,3-dihydro-3-oxo-2-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-pyridazin, Reaktion mit Trimethylzinnazid zu 5-Benzylamino-2,3-dihydro-3-oxo-4-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl-amino)-2-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-pyridazin und hydrogenolytische Abspaltung der Benzylgruppe) und 50 g Polyphosphorsäure wird 5 Stunden auf 140° erhitzt. Als Zwischenprodukte entstehen in situ 5-Amino-2,3-dihydro-3-oxo-4-(N-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl-N-valeryl-amino)-2-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-pyridazin und 2,3-Dihydro-3-oxo-4-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl-amino)-2-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-5-valeryl-amino-pyridazin. Man kühlt ab, gießt auf Eis, macht mit Natronlauge alkalisch, arbeitet wie üblich auf und erhält 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-7-oxo-1H-IP; K-Salz, F. 60°.

#### Beispiel 4

Ein Gemisch von 1,1 g 1-p-Aminobenzyl-2-butyl-6,7-dihydro-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-7-oxo-1H-IP (erhältlich durch Reaktion von 2-Butyl-6,7-dihydro-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-7-oxo-1H-IP mit p-Nitrobenzylbromid zu 1-p-Nitrobenzyl-2-butyl-6,7-dihydro-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-7-oxo-1H-IP und anschließende Hydrierung), 0,6 g Phthalsäureanhydrid und 40 ml  $\text{CHCl}_3$  wird 16 Stunden bei 20° gerührt. Das ausgefallene 1-(4-(o-Carboxybenzamido)-benzyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-7-oxo-1H-IP wird abfiltriert.

55

Beispiel 5

Ein Gemisch von 3,82 g 1-p-Aminobenzyl-2-butyl-6,7-dihydro-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-7-oxo-1H-IP, 3 ml Triethylamin, 0,5 g 4-Dimethylaminopyridin und 120 ml Dichlormethan wird auf 5° gekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von 2,88 g o-Trifluormethansulfonamidobenzoylchlorid in 20 ml Dichlormethan versetzt. Man rührt noch 16 Stunden bei 20°, dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 1-(4-(o-Trifluormethansulfonamido-benzamido)-benzyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-7-oxo-1H-IP.

10 Beispiel 6

Ein Gemisch von 4,11 g 1-p-Carboxybenzyl-2-butyl-6,7-dihydro-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-7-oxo-1H-IP, 12 g Thionylchlorid und 35 ml CHCl<sub>3</sub> wird 6 Stunden gekocht und eingedampft. Das erhaltene rohe Säurechlorid wird durch mehrfaches Lösen in Toluol und Eindampfen von Thionylchlorid-Resten befreit und in 80 ml THF gelöst. Man tropft diese Lösung zu einer Lösung von 1,7 g Anthranilsäure und 0,8 g NaOH in 100 ml Wasser, rührt 24 Stunden und säuert mit Salzsäure bis pH 5 an. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2-Butyl-1-(p-(2-carboxyanilinocarbonyl)-benzyl)-6,7-dihydro-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-7-oxo-1H-IP.

20 Beispiel 7

(a) Eine Lösung von 3,1 g 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-7-oxo-3H-IP (FAB 384; Rf 0,63 (Ethylacetat); erhältlich aus 2-Butyl-6,7-dihydro-7-oxo-1H-IP mit IIa in DMF in Gegenwart von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) in 35 ml DMF wird unter Rühren bei 20° mit 1,25 g K-tert.-Butylat versetzt. Nach 45 Minuten Rühren wird eine Lösung von 2,54 g N,N-Dimethyl-chloracetamid in 25 ml DMF zugetropft. Man rührt noch 16 Stunden bei 20°, arbeitet wie üblich auf und erhält 1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-7-oxo-1H-IP, FAB 469; Rf 0,15 (Petrolether/Ethylacetat 3:7).

Analog erhält man die folgenden 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-6,7-dihydro-6-R<sup>3</sup>-7-oxo-1H-IPe:

30	mit Chloracetonitril:	-6-cyanmethyl-
	mit 3-Brompropionitril:	-6-(2-cyanethyl)-
	mit 4-Brombutyronitril:	-6-(3-cyanpropyl)-
35	mit Bromessigsäuremethylester:	-6-methoxycarbonylmethyl-

40

45

50

55

	mit 3-Brompropionsäureethylester:	-6-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-
	mit Benzylbromid:	-6-benzyl-, FAB 474; Rf 0,51 (Petrolether/Ethylacetat 1:1)
5	mit 2-Phenylethylbromid:	-6-(2-phenylethyl)-
	mit o-Fluorbenzylbromid:	-6-(o-fluorbenzyl)-
10	mit m-Fluorbenzylbromid:	-6-(m-fluorbenzyl)-
	mit p-Fluorbenzylbromid:	-6-(p-fluorbenzyl)-
	mit o-Chlorbenzylbromid:	-6-(o-chlorbenzyl)-
	mit m-Chlorbenzylbromid:	-6-(m-chlorbenzyl)-
15	mit p-Chlorbenzylbromid:	-6-(p-chlorbenzyl)-
	mit o-Brombenzylbromid:	-6-(o-brombenzyl)-
	mit m-Brombenzylbromid:	-6-(m-brombenzyl)-
20	mit p-Brombenzylbromid:	-6-(p-brombenzyl)-
	mit p-Methylbenzylbromid:	-6-(p-methylbenzyl)-
	mit o-Trifluormethyl-benzylbromid:	-6-(o-trifluormethylbenzyl)-
25	mit m-Trifluormethylbenzylbromid:	-6-(m-trifluormethylbenzyl)-
	mit p-Trifluormethylbenzylbromid:	-6-(p-trifluormethylbenzyl)-
	mit o-Methoxycarbonylbenzylbromid:	-6-(o-methoxycarbonylbenzyl)-
	mit m-Methoxycarbonylbenzylbromid:	-6-(m-methoxycarbonylbenzyl)-
30	mit p-Methoxycarbonylbenzylbromid:	-6-(p-methoxycarbonylbenzyl)-
	mit o-Cyanbenzylbromid:	-6-(o-cyanbenzyl)-
	mit m-Cyanbenzylbromid:	-6-(m-cyanbenzyl)-
35	mit p-Cyanbenzylbromid:	-6-(p-cyanbenzyl)-
	mit o-Nitrobenzylchlorid:	-6-(o-nitrobenzyl)-
	mit m-Nitrobenzylchlorid:	-6-(m-nitrobenzyl)-
40	mit p-Nitrobenzylchlorid:	-6-(p-nitrobenzyl)-
	mit o-Trifluoracetamidobenzylbromid:	-6-(o-trifluoracetamido-benzyl)-
	mit m-Trifluoracetamidobenzylbromid:	-6-(m-trifluoracetamido-benzyl)-
	mit p-Trifluoracetamidobenzylbromid:	-6-(p-trifluoracetamido-benzyl)-
45	mit o-Trifluormethylsulfonamidobenzyl- bromid:	-6-(o-trifluormethylsulfonamido- benzyl)-

50

55



5	mit m-Trifluormethylsulfonamido- benzylbromid:	-6-(m-trifluormethylsulfonamido- benzyl)-
10	mit p-Trifluormethylsulfonamido- benzylbromid:	-6-(p-trifluormethylsulfonamido- benzyl)-
15	mit 2-Hydroxy-2-phenyl-ethylbromid (oder mit Phenylloxiran):	-6-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-
	mit 2-Furylmethylchlorid:	-6-(2-furylmethyl)-
	mit 5-Isoxazolyl-methylbromid:	-6-(5-isoxazolylmethyl)-
20	mit 5-Methyl-3-isoxazolyl-methyl- bromid:	-6-(5-methyl-3-isoxazolyl-methyl)-
	mit 2-Pyridylmethylchlorid:	-6-(2-pyridylmethyl)-
	mit 3-Pyridylmethylchlorid:	-6-(3-pyridylmethyl)-
25	mit 4-Pyridylmethylchlorid:	-6-(4-pyridylmethyl)-
	mit 2-(2-Furyl)-2-oxo-ethylbromid:	-6-(2-furoylmethyl)-
	mit 2-(2-Thienyl)-2-oxo-ethyl-bromid:	-6-(2-thenoylmethyl)-
30	mit Brom- oder Chloraceton:	-6-(2-oxopropyl)-
	mit Phenacylchlorid oder -bromid:	-6-phenacyl-
	mit o-Methoxy-phenacylchlorid:	-6-o-methoxy-phenacyl-
	mit 1-Brom-2-butanon:	-6-(2-oxobutyl)-
35	mit 1-Brom-3-methyl-2-butanon:	-6-(2-oxo-3-methyl-butyl)-
	mit 1-Brom-3,3-dimethyl-2-butanon:	-6-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-
	mit o-Nitro-phenacylchlorid:	-6-o-nitro-phenacyl-
40	mit m-Nitro-phenacylchlorid:	-6-m-nitro-phenacyl-
	mit p-Nitro-phenacylchlorid:	-6-p-nitro-phenacyl-
	mit 1-Brom-3,3,3-trifluoraceton:	-6-(2-oxo-3,3,3-trifluor-propyl)-
45	mit 1-Brom-3,3,4,4,4-penta-fluor- 2-butanon:	-6-(2-oxo-3,3,4,4,4-pentafluor- butyl)-

50

55

	mit 2-(3-Pyridyl)-2-oxo-ethyl-chlorid:	-6-nicotinoyl-methyl-
	mit p-Difluormethoxy-phenacyl-chlorid:	-6-p-difluormethoxy-phenacyl-
5	mit p-Trifluormethoxy-phenacyl-chlorid:	-6-p-trifluormethoxy-phenacyl-
	mit p-Cyan-phenacylchlorid:	-6-p-cyan-phenacyl-
	mit 2-(2-Benzofuryl)-2-oxo-ethylbromid:	-6-(2-(2-benzofuryl)-2-oxo-ethyl)-.
10	mit Cinnamylbromid:	-6-cinnamyl-[6-(3-phenyl-2-propen-1-yl)-]
	mit 3-Ethoxycarbonyl-2-phenyl-2-propen-1-ylbromid (=β-Brommethyl-	
15	zimtsäureethylester):	-6-(3-ethoxycarbonyl-2-phenyl-2-propen-1-yl)-
	mit α-Brom-phenylethylsäure-	
20	methylester:	-6-(α-methoxycarbonyl-benzyl)-
	mit α-Brom-phenylethylsäure-	
	isopropylester:	-6-(α-isopropoxycarbonyl-benzyl)-,
25		FAB 560; Rf 0,63
		Petrolether/Ethylacetat 1:1)
	mit 2-Methoxyimino-3,3-dimethyl-	
30	butylbromid:	-6-(2-methoxyimino-3,3-dimethylbutyl)-
	mit 2-Oxo-3-m-tolyl-5-oxazolidinyl-methylbromid:	
35	-6-(2-oxo-3-m-tolyl-5-oxazolidinyl-methyl)-	
	mit Bromacetamid:	
	-6-carbamoylmethyl-	
	mit N-Methyl-chloracetamid:	
	-6-(N-methyl-carbamoylmethyl)-	
40	mit N-Ethyl-chloracetamid:	
	-6-(N-ethyl-carbamoylmethyl)-	
	mit N-tert. Butyl-chloracetamid:	
	-6-(N-tert.-butyl-carbamoylmethyl)-	
	mit N,N-Diethyl-chloracetamid:	
45	-6-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-	
	mit N,N-Diisobutyl-chloracetamid:	
	-6-(N,N-diisobutyl-carbamoylmethyl)-	
	mit N-Phenyl-chloracetamid:	
	-6-(N-phenyl-carbamoylmethyl)-	
50	mit N-o-Tolyl-chloracetamid:	
	-6-(N-o-tolyl-carbamoylmethyl)-	
	mit N-o-Trifluormethylphenyl-chloracetamid:	
	-6-(N-o-trifluormethylphenyl-carbamoylmethyl)-	
	mit N-o-Ethoxycarbonylphenyl-chloracetamid:	
55	-6-(N-o-ethoxycarbonylphenyl-carbamoylmethyl)-	
	mit N-o-Chlorphenyl-chloracetamid:	
	-6-(N-o-chlorphenyl-carbamoylmethyl)-	
	mit N-(2,6-Dimethylphenyl)-chloracetamid:	

- 6-(N-(2,6-dimethylphenyl)-carbamoylmethyl)-
- mit N-(2-Pyridyl)-chloracetamid:
- 6-(N-(2-pyridyl)-carbamoylmethyl)-
- mit N-Methyl-N-phenyl-chloracetamid:
- 5 -6-(N-methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl)-
- mit N-Methyl-N-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-chloracetamid:
- 6-(N-methyl-N-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-carbamoylmethyl)-
- mit N,N-Diphenyl-chloracetamid:
- 6-(N,N-diphenyl-carbamoylmethyl)-
- 10 mit  $\alpha$ -(N,N-Diethyl-carbamoyl)-benzylbromid:
- 6-( $\alpha$ -N,N-diethyl-carbamoyl-benzyl)-
- mit 3-Chlorpropionamid:
- 6-(2-carbamoylethyl)-
- mit 3-Chlor-N,N-dimethyl-propionamid:
- 15 -6-(2-N,N-dimethyl-carbamoylethyl)-
- mit 3-Chlor-N-phenyl-propionamid:
- 6-(2-N-phenyl-carbamoylethyl)-
- mit 3-Chlor-N-(2,6-dimethylphenyl)-propionamid:
- 6-(2-N-(2,6-dimethylphenyl)-carbamoylethyl)-
- 20 mit 1-Chlor-3-nitro-aceton:
- 6-(3-nitro-2-oxo-propyl)-
- mit 6-BOC-amino-1-chlor-2-hexanon:
- 6-(6-BOC-amino-2-oxo-hexyl)-
- mit Chloressigsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amid:
- 25 -6-(N-ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-carbamoylmethyl)-
- mit Chloressigsäure-N-(methylsulfonyl)-amid:
- 6-(N-methylsulfonyl-carbamoyl-methyl)-
- mit Chloressigsäure-N-(phenylsulfonyl)-amid:
- 6-(N-phenylsulfonyl-carbamoyl-methyl)-
- 30 mit Chloressigsäure-aziridid:
- 6-aziridinocarbonylmethyl-
- mit Chloressigsäure-pyrrolidid:
- 6-pyrrolidinocarbonylmethyl-
- mit Chloressigsäure-piperidid:
- 35 -6-piperidinocarbonylmethyl-
- mit Chloressigsäure-(2-oxo-pyrrolidid):
- 6-(2-oxopyrrolidinocarbonylmethyl)-
- mit Chloressigsäure-(2-oxo-piperidid):
- 6-(2-oxopiperidinocarbonylmethyl)-
- 40 mit Chloressigsäure-(4-oxo-piperidid):
- 6-(4-oxopiperidinocarbonylmethyl)-
- mit Chloressigsäure-(4-o-methoxyphenyl-piperidid):
- 6-(4-o-methoxyphenyl-piperidinocarbonylmethyl)-
- mit Chloressigsäure-(4-(2-thienyl)-piperidid):
- 45 -6-(4-(2-thienyl)-piperidinocarbonylmethyl)-
- mit Chloressigsäure-(4-p-methoxybenzoyl-piperidid):
- 6-(4-p-methoxybenzoyl-piperidinocarbonylmethyl)-
- mit Chloressigsäure-(2-ethoxycarbonyl-pyrrolidid):
- 6-(2-ethoxycarbonyl-pyrrolidinocarbonylmethyl)-
- 50 mit Chloressigsäure-(3-ethoxycarbonyl-piperidid):
- 6-(3-ethoxycarbonyl-piperidinocarbonylmethyl)-
- mit Chloressigsäure-(3-hydroxymethyl-4-p-chlorphenyl-piperidid):
- 6-(3-hydroxymethyl-4-p-chlorphenyl-piperidinocarbonylmethyl)-
- mit Chloressigsäure-(3-N,N-diethylcarbamoyl-piperidid):
- 55 -6-(3-N,N-diethylcarbamoyl-piperidinocarbonylmethyl)-
- mit Chloressigsäure-(3-acetamido-pyrrolidid):
- 6-(3-acetamido-pyrrolidinocarbonylmethyl)-
- mit Chloressigsäure-morpholid:

- 6-morpholinocarbonylmethyl-
  - mit Chloressigsäure-(3-oxo-piperazid):
  - 6-(3-oxo-piperazinocarbonylmethyl)-
  - mit Chloressigsäure-(4-methylpiperazid):
  - 5 -6-(4-methylpiperazinocarbonylmethyl)-
  - mit Chloressigsäure-(4-o-methoxyphenyl-piperazid):
  - 6-(4-o-methoxyphenyl-piperazinocarbonylmethyl)-
  - mit Chloressigsäure-(4-o-nitrophenyl-piperazid):
  - 6-(4-o-nitrophenyl-piperazinocarbonylmethyl)-
  - 10 mit Chloressigsäure-(3-ethoxycarbonyl-piperazid):
  - 6-(3-ethoxycarbonyl-piperazinocarbonylmethyl)-
  - mit Chloressigsäure-(4-BOC-piperazid):
  - 6-(4-BOC-piperazinocarbonylmethyl)-
  - mit Chloressigsäure-[4-(2-pyrimidinyl)-piperazid]:
  - 15 -6-[4-(2-pyrimidinyl)-piperazinocarbonylmethyl]-
  - mit Chloressigsäure-(4-p-fluorphenylsulfonyl-piperazid):
  - 6-(4-p-fluorphenylsulfonyl-piperazinocarbonylmethyl)-
  - mit Methylthiomethylchlorid:
  - 6-methylthiomethyl-
  - 20 mit Methylsulfinylmethylchlorid:
  - 6-methylsulfinylmethyl-
  - mit Methylsulfonylmethylchlorid:
  - 6-methylsulfonylmethyl-
  - mit Phenylthiomethylchlorid:
  - 25 -6-phenylthiomethyl-
  - mit Phenylsulfinylmethylchlorid:
  - 6-phenylsulfinylmethyl-
  - mit Phenylsulfonylmethylbromid:
  - 6-phenylsulfonylmethyl-
  - 30 mit 2-Thienyl-thiomethylchlorid:
  - 6-(2-thienylthiomethyl)-
  - mit 2-Pyridylaminosulfonylmethylchlorid:
  - 6-(2-pyridylaminosulfonylmethyl)-
  - mit Methoxysulfonylmethylchlorid:
  - 35 -6-methoxysulfonylmethyl-
- (b) Ein Gemisch von 3,96 g der nach (a) erhaltenen Verbindung, 20,6 g Trimethylzinnazid und 200 ml Toluol wird 24 Stunden gekocht und dann eingedampft. Man nimmt den Rückstand in 100 ml methanolischer HCl auf, rührt 2 Stunden bei 20° und arbeitet wie üblich auf (gesättigte NaCl-Lösung/Dichlormethan). Chromatographie (Petrolether/Ethylacetat 3:7) liefert 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-bi-
- 40 phenyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-(N,N-dimethyl-carbamoyl-methyl)-7-oxo-3H-IP, FAB 512, Rf 0,24 (Ethylacetat/Ethanol 8:2). K-Salz, F. > 300°.
- Analog erhält man aus den unter (a) angegebenen 2'-Cyanbiphenyl-Verbindungen die nachstehenden 1-[2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-2-butyl-6,7-dihydro-6-R<sup>3</sup>-7-oxo-1H-IPe:
- 6-(1H-5-tetrazolyl)-methyl-
  - 45 -6-(2-(1H-5-tetrazolyl)-ethyl)-
  - 6-(3-(1H-5-tetrazolyl)-propyl)-
  - 6-methoxycarbonylmethyl-
  - 6-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-
  - 6-benzyl-, F. 93°; FAB 517; Rf 0,16 (Petrolether/Ethylacetat 3:7); K-Salz, F. 210°
  - 50 -6-(2-phenylethyl)-
  - 6-(o-fluorbenzyl)-
  - 6-(m-fluorbenzyl)-
  - 6-(p-fluorbenzyl)-
  - 6-(o-chlorbenzyl)-
  - 55 -6-(m-chlorbenzyl)-
  - 6-(p-chlorbenzyl)-
  - 6-(o-brombenzyl)-
  - 6-(m-brombenzyl)-

- 6-(p-brombenzyl)-
- 6-(p-methylbenzyl)-
- 6-(o-trifluormethyl-benzyl)-
- 6-(m-trifluormethyl-benzyl)-
- 5 -6-(p-trifluormethyl-benzyl)-
- 6-(o-methoxycarbonyl-benzyl)-
- 6-(m-methoxycarbonyl-benzyl)-
- 6-(p-methoxycarbonyl-benzyl)-
- 6-[o-(1H-5-tetrazolyl)-benzyl]-
- 10 -6-[m-(1H-5-tetrazolyl)-benzyl]-
- 6-[p-(1H-5-tetrazolyl)-benzyl]-
- 6-(o-nitrobenzyl)-
- 6-(m-nitrobenzyl)-
- 6-(p-nitrobenzyl)-
- 15 -6-(o-trifluoracetamido-benzyl)-
- 6-(m-trifluoracetamido-benzyl)-
- 6-(p-trifluoracetamido-benzyl)-
- 6-(o-trifluormethylsulfonamido-benzyl)-
- 6-(m-trifluormethylsulfonamido-benzyl)-
- 20 -6-(p-trifluormethylsulfonamido-benzyl).
- 6-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-
- 6-(2-furylmethyl)-
- 6-(5-isoxazolyl-methyl)-
- 6-(5-methyl-3-isoxazolyl-methyl)-
- 25 -6-(2-pyridylmethyl)-
- 6-(3-pyridylmethyl)-
- 6-(4-pyridylmethyl)-
- 6-(2-furoylmethyl)-
- 6-(2-thenoylmethyl)-
- 30 -6-(2-oxopropyl)-
- 6-phenacyl-
- 6-o-methoxy-phenacyl-
- 6-(2-oxobutyl)-
- 6-(2-oxo-3-methyl-butyl)-
- 35 -6-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-
- 6-o-nitro-phenacyl-
- 6-m-nitro-phenacyl-
- 6-p-nitro-phenacyl-
- 6-(2-oxo-3,3,3-trifluor-propyl)-
- 40 -6-(3,3,4,4,4-pentafluor-butyl)-
- 6-nicotinoyl-methyl-
- 6-p-difluormethoxy-phenacyl-
- 6-p-trifluormethoxy-phenacyl-
- 6-p-cyan-phenacyl-
- 45 -6-(2-(2-benzofuryl)-2-oxo-ethyl)-
- 6-cinnamyl-
- 6-(3-ethoxycarbonyl-2-phenyl-2-propen-1-yl)-
- 6-( $\alpha$ -methoxycarbonyl-benzyl)-
- 6-( $\alpha$ -isopropoxycarbonyl-benzyl)-, F. 95 °
- 50 -6-(2-methoxyimino-3,3-dimethyl-butyl)-
- 6-(2-oxo-3-m-tolyl-5-oxazolidinyl-methyl)-
- 6-carbamoylmethyl-
- 6-(N-methyl-carbamoylmethyl)-
- 6-(N-ethyl-carbamoylmethyl)-
- 55 -6-(N-tert.-butyl-carbamoylmethyl)-
- 6-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-
- 6-(N,N-diisobutyl-carbamoylmethyl)-
- 6-(N-phenyl-carbamoylmethyl)-

- 6-(N-o-tolyl-carbamoylmethyl)-
- 6-(N-o-trifluormethylphenyl-carbamoylmethyl)-
- 6-(N-o-ethoxycarbonylphenyl-carbamoylmethyl)-
- 6-(N-o-chlorophenyl-carbamoylmethyl)-
- 5 -6-[N-(2,6-dimethylphenyl)-carbamoylmethyl]-,
- 6-[N-(2-pyridyl)-carbamoylmethyl]-
- 6-(N-methyl-N-phenyl-carbamoylmethyl)-
- 6-[N-methyl-N-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-carbamoylmethyl]-
- 6-(N,N-diphenyl-carbamoylmethyl)-
- 10 -6-( $\alpha$ -N,N-diethyl-carbamoyl-benzyl)-
- 6-(2-carbamoylethyl)-
- 6-(2-N,N-dimethyl-carbamoylethyl)-
- 6-(2-N-phenyl-carbamoylethyl)-
- 6-(2-N-(2,6-dimethylphenyl)-carbamoylethyl)-
- 15 -6-(3-nitro-2-oxo-propyl)-
- 6-(6-BOC-amino-2-oxo-hexyl)-
- 6-(N-ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-carbamoylmethyl)-
- 6-(N-methylsulfonyl-carbamoylmethyl)-
- 6-(N-phenylsulfonyl-carbamoylmethyl)-
- 20 -6-aziridinocarbonylmethyl-
- 6-pyrrolidinocarbonylmethyl-
- 6-piperidinocarbonylmethyl-
- 6-(2-oxopyrrolidinocarbonylmethyl)-
- 6-(2-oxopiperidinocarbonylmethyl)-
- 25 -6-(4-oxopiperidinocarbonylmethyl)-
- 6-(4-o-methoxyphenyl-piperidinocarbonylmethyl)-
- 6-(4-(2-thienyl)-piperidinocarbonylmethyl)-
- 6-(4-p-methoxybenzoyl-piperidinocarbonylmethyl)-
- 6-(2-ethoxycarbonyl-pyrrolidinocarbonylmethyl)-
- 30 -6-(3-ethoxycarbonyl-piperidinocarbonylmethyl)-
- 6-(3-hydroxymethyl-4-p-chlorophenyl-piperidinocarbonylmethyl)-
- 6-(3-N,N-diethylcarbamoyl-piperidinocarbonylmethyl)-
- 6-(3-acetamido-pyrrolidinocarbonylmethyl)-
- 6-morpholinocarbonylmethyl-
- 35 -6-(3-oxo-piperazinocarbonylmethyl)-
- 6-(4-methylpiperazinocarbonylmethyl)-
- 6-(4-o-methoxyphenyl-piperazinocarbonylmethyl)-
- 6-(4-o-nitrophenyl-piperazinocarbonylmethyl)-
- 6-(3-ethoxycarbonyl-piperazinocarbonylmethyl)-
- 40 -6-(4-BOC-piperazinocarbonylmethyl)-
- 6-(4-(2-pyrimidinyl)-piperazinocarbonylmethyl)-
- 6-(4-p-fluorphenylsulfonyl-piperazinocarbonylmethyl)-
- 6-methylthiomethyl-
- 6-methylsulfinylmethyl-
- 45 -6-methylsulfonylmethyl-
- 6-phenylthiomethyl-
- 6-phenylsulfinylmethyl-
- 6-phenylsulfonylmethyl-
- 6-(2-thienyl)-thiomethyl-
- 50 -6-(2-pyridylaminosulfonylmethyl)-
- 6-methoxysulfonylmethyl-

#### Beispiel 8

- 55 (a) Analog Beispiel 7(a) erhält man aus 1-(2'-Cyanbiphenyl-4-methyl)-2-ethyl-6,7-dihydro-7-oxo-1H-IP (erhältlich aus 2-Ethyl-6,7-dihydro-7-oxo-1H-IP mit IIa) und den entsprechenden in Beispiel 7(a) angegebenen Verbindungen der Formel R<sup>3</sup>-Br oder R<sup>3</sup>-Cl die nachstehenden 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-ethyl-6,7-dihydro-6-R<sup>3</sup>-7-oxo-1H-IPe:

-6-benzyl-  
 -6-o-chlorbenzyl-  
 -6-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-  
 -6-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)-  
 -6-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-  
 -6-(pyrrolidinocarbonylmethyl)-  
 -6-( $\alpha$ -N,N-diethyl-carbamoyl-benzyl)-  
 -6-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-.

(b) Analog Beispiel 7(b) erhält man aus den vorstehend unter (a) angegebenen 2'-Cyan-biphenyl-Verbindungen die nachstehenden 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-ethyl-6,7-dihydro-6-R<sup>3</sup>-7-oxo-1H-IPe:

-6-benzyl-  
 -6-o-chlorbenzyl-  
 -6-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-  
 -6-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)-  
 -6-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-  
 -6-(pyrrolidinocarbonylmethyl)-  
 -6-( $\alpha$ -N,N-diethyl-carbamoyl-benzyl)-  
 -6-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-.

#### Beispiel 9

(a) Analog Beispiel 7(a) erhält man aus 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-propyl-6,7-dihydro-7-oxo-1H-IP (erhältlich aus 2-Propyl-6,7-dihydro-7-oxo-1H-IP mit IIa) und den entsprechenden in Beispiel 7(a) angegebenen Verbindungen der Formel R<sup>3</sup>-Br oder R<sup>3</sup>-Cl die nachstehenden 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-propyl-6,7-dihydro-6-R<sup>3</sup>-7-oxo-1H-IPe:

-6-benzyl-  
 -6-o-chlorbenzyl-  
 -6-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-  
 -6-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)-  
 -6-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-  
 -6-(pyrrolidinocarbonylmethyl)-  
 -6-( $\alpha$ -N,N-diethyl-carbamoyl-benzyl)-  
 -6-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-.

(b) Analog Beispiel 7(b) erhält man aus den vorstehend unter (a) angegebenen 2'-Cyan-biphenyl-Verbindungen die nachstehenden 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-propyl-6,7-dihydro-6-R<sup>3</sup>-7-oxo-1H-IPe:

-6-benzyl-  
 -6-o-chlorbenzyl-  
 -6-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-  
 -6-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)-  
 -6-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-  
 -6-(pyrrolidinocarbonylmethyl)-  
 -6-( $\alpha$ -N,N-diethyl-carbamoyl-benzyl)-  
 -6-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-.

#### Beispiel 10

(a) Analog Beispiel 7(a) erhält man aus 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-cyclopropyl-6,7-dihydro-7-oxo-1H-IP (erhältlich aus 2-Cyclopropyl-6,7-dihydro-7-oxo-1H-IP mit IIa) und den entsprechenden in Beispiel 7(a) angegebenen Verbindungen der Formel R<sup>3</sup>-Br oder R<sup>3</sup>-Cl die nachstehenden 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-cyclopropyl-6,7-dihydro-6-R<sup>3</sup>-7-oxo-1H-IPe:

-6-benzyl-  
 -6-o-chlorbenzyl-  
 -6-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-  
 -6-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)-  
 -6-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-  
 -6-(pyrrolidinocarbonylmethyl)-

- 6-( $\alpha$ -N,N-diethyl-carbamoyl-benzyl)-
- 6-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-.

(b) Analog Beispiel 7(b) erhält man aus den vorstehend unter (a) angegebenen 2'-Cyan-biphenylyl-Verbindungen die nachstehenden 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenylyl-4-methyl)-2-cyclopropyl-6,7-dihydro-

5 6-R<sup>3</sup>-7-oxo-1H-IPe:

- 6-benzyl-
- 6-o-chlorbenzyl-
- 6-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-
- 6-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)-
- 10 -6-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-
- 6-(pyrrolidinocarbonylmethyl)-
- 6-( $\alpha$ -N,N-diethyl-carbamoyl-benzyl)-
- 6-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-.

#### 15 Beispiel 11

(a) Analog Beispiel 7(a) erhält man aus 1-(2'-(2-Triphenylmethyl-2H-5-tetrazolyl)-biphenylyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-7-oxo-1H-IP mit N,N-Dimethylchloracetamid das 1-(2'-(2-Triphenylmethyl-2H-5-tetrazolyl)-biphenylyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-(N,N-dimethylcarbamoyl-methyl)-7-oxo-1H-IP.

20 Analog erhält man mit den in Beispiel 7(a) angegebenen Verbindungen der Formel E-R<sup>3</sup> die entsprechenden, z.B. die nachstehenden 1-(2'-(2-Triphenylmethyl-2H-5-tetrazolyl)-biphenylyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-R<sup>3</sup>-7-oxo-1H-IPe:

- 6-benzyl-
- 6-o-chlorbenzyl-
- 25 -6-(2-oxo-3,3-dimethyl-butyl)-
- 6-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)-
- 6-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-
- 6-(pyrrolidinocarbonylmethyl)-
- 6-( $\alpha$ -N,N-diethyl-carbamoyl-benzyl)-
- 30 -6-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-.

(b) Das nach (a) erhaltene Produkt (1 g) wird in 60 ml 4n HCl in Dioxan gelöst und 16 Stunden bei 20° gerührt. Man dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält 1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenylyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-7-oxo-1H-IP, K-Salz, F. 60°.

35 Analog erhält man aus den entsprechenden (z.B. aus den unter (a) angegebenen) 2-Triphenylmethyl-2H-5-tetrazolyl-Verbindungen die in den Beispielen 7(b), 8(b), 9(b) und 10(b) angegebenen 1H-5-Tetrazolyl-Verbindungen.

#### Beispiel 12

40 Analog Beispiel 7(a) erhält man aus 1-(p-2-Cyan-2-phenyl-vinyl-benzyl)-2-butyl-6,7-dihydro-7-oxo-1H-IP (erhältlich aus 2-Butyl-6,7-dihydro-7-oxo-1H-IP und 3-p-Brommethylphenyl-2-phenyl-acrylnitril) mit N,N-Dimethylchloracetamid das 1-(p-2-Cyan-2-phenyl-vinyl-benzyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-7-oxo-1H-IP.

#### 45 Beispiel 13

Zu einer Lösung von 0,44 g 1-(2'-Cyan-biphenylyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-7-oxo-1H-IP-6-essigsäure ("B"; erhältlich durch Reaktion von -(2'-Cyanbiphenylyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-7-oxo-1H-IP mit Bromessigsäureethylester zum 6-Ethoxycarbonylmethyl-derivat und anschließende Verseifung] in 14 ml 50 THF gibt man 210 mg DCCI, rührt 10 Min. bei 20°, setzt 72 mg Pyrrolidin zu und rührt weitere 18 Std. bei 20°. Man filtriert, arbeitet das Filtrat wie üblich auf, chromatographiert das Rohprodukt an Kieselgel (Ethylacetat/Methanol 80:20) und erhält 1-(2'-Cyan-biphenylyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-pyrrolidinocarbonylmethyl-7-oxo-1H-IP.

#### 55 Beispiel 14

Zu einer Lösung von 4,4 g "B" und 2,44 g 1-p-Fluorphenylsulfonyl-piperazin in 90 ml DMF gibt man nacheinander 1,94 g DAPECI, 1,36 g 1-Hydroxy-benzotriazol und 1,1 ml N-Methylmorpholin, rührt das



Gemisch 5 Std. bei 20°, fällt mit Wasser das Produkt aus, filtriert ab, wäscht mit Wasser, trocknet und erhält 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-(4-p-fluorphenylsulfonyl-piperazino-carbonylmethyl)-7-oxo-1H-IP.

#### 5 Beispiel 15

Eine Lösung von 4,4 g "B" in 20 ml THF wird unter Rühren zu einer Lösung von 1,6 g 1,1'-Carbonyldiimidazol in 20 ml THF zugetropft und anschließend 30 Min. erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 1,6 g Benzolsulfonamid hinzu, rührt 10 Min., tropft eine Lösung von 1,48 g 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-  
 10 en in 10 ml THF hinzu, rührt 18 Std. bei 20°, arbeitet wie üblich auf (1n Salzsäure/Dichlormethan) und erhält 2-Butyl-1-(2'-cyan-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-(N-phenylsulfonyl-carbamoylmethyl)-7-oxo-1H-IP.

#### Beispiel 16

15 Analog Beispiel 13 erhält man aus 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-ethyl-6,7-dihydro-7-oxo-1H-IP-6-essigsäure (erhältlich durch Reaktion von 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-ethyl-6,7-dihydro-7-oxo-1H-IP mit Bromessigsäureethylester zu 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-ethyl-6,7-dihydro-6-ethoxycarbonylmethyl-7-oxo-1H-IP und anschließende Verseifung) und Diethylamin in Gegenwart von DCCI das 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-2-ethyl-6,7-dihydro-6-(N,N-diethyl-carbamoylmethyl)-7-oxo-1H-IP.  
 20

#### Beispiel 17

Analog Beispiel 1(b) erhält man durch Verseifung der entsprechenden in Beispiel 7(b) angegebenen  
 25 Ethylester die nachstehenden 1-(2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-R<sup>3</sup>-7-oxo-1H-IPe:  
 -6-(3-carboxy-2-phenyl-2-propen-1-yl)  
 -6-(N-o-carboxyphenyl-carbamoylmethyl)-.

#### 30 Beispiel 18

Eine Lösung von 1 g 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-(3-nitro-2-oxo-propyl)-7-oxo-1H-IP in 20 ml Methanol wird an 0,3 g 5%iger Pd-Kohle bei 20° und Normaldruck bis zur Aufnahme der berechneten H<sub>2</sub>-Menge hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, dampft ein und erhält 1-(2'-  
 35 (1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-(3-amino-2-oxo-propyl)-7-oxo-1H-IP.

#### Beispiel 19

Eine Lösung von 1 g 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-(6-BOC-amino-2-oxo-hexyl)-7-oxo-1H-IP in 20 ml Dichlormethan und 20 ml Trifluoressigsäure wird 1 Std. bei 20° gerührt,  
 40 eingedampft und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-(6-amino-2-oxo-hexyl)-7-oxo-1H-IP.

Analog erhält man aus 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-ethyl- bzw. -2-butyl-6,7-dihydro-6-(4-BOC-piperazino-carbonylmethyl)-7-oxo-1H-IP das 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-ethyl-  
 45 bzw. -2-butyl-6,7-dihydro-6-(4-piperazinocarbonylmethyl)-7-oxo-1H-IP.

#### Beispiel 20

Ein Gemisch von 7,68 g 1-(2'-(2-Triphenylmethyl-2H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-(3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-7-oxo-1H-IP, 1,67 g o-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid, 200 ml Methanol und 3,2 g Pyridin wird 72 Std. bei 20° gerührt. Intermediär entsteht 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-(3,3-dimethyl-2-oxo-butyl)-7-oxo-1H-IP, das nicht isoliert wird. Nach üblicher Aufarbeitung (Chromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Methanol) erhält man 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-(3,3-dimethyl-2-methoxyimino-butyl)-7-oxo-1H-IP.  
 50

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Wirkstoffe der Formel I oder ihre Salze enthalten.

## Beispiel A: Tabletten und Dragees

In üblicher Weise werden Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt, die bei Bedarf mit einer üblichen Drageedecke auf Sucrosegrundlage überzogen werden:

5

10

Wirkstoff der Formel I	100 mg
Mikrokristalline Cellulose	278,8 mg
Lactose	110 mg
Maisstärke	11 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Feinteiliges Siliciumdioxid	0,2 mg

## 15 Beispiel B: Hartgelatine-Kapseln

Übliche zweiteilige Hartgelatine-Kapseln werden jeweils gefüllt mit

20

Wirkstoff der Formel I	100 mg
Lactose	150 mg
Cellulose	50 mg
Magnesiumstearat	6 mg

25

## Beispiel C: Weichgelatine-Kapseln

Übliche Weichgelatine-Kapseln werden mit einem Gemisch aus jeweils 50 mg Wirkstoff und 250 mg Olivenöl gefüllt.

30

## Beispiel D: Ampullen

Eine Lösung von 200 g Wirkstoff in 2 kg 1,2-Propandiol wird mit Wasser auf 10 l aufgefüllt und in Ampullen gefüllt, so daß jede Ampulle 20 mg Wirkstoff enthält.

35

## Beispiel E: Wässrige Suspension für orale Applikation

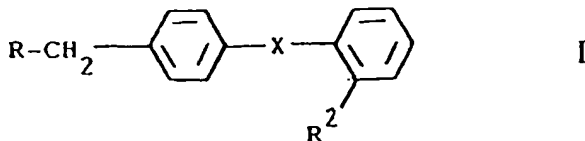
Eine wässrige Suspension des Wirkstoffs wird in üblicher Weise hergestellt. Die Einheitsdosis (5 ml) enthält 100 mg Wirkstoff, 100 mg Na-Carboxymethylcellulose, 5 mg Na-Benzozat und 100 mg Sorbit.

40

**Patentansprüche**

## 1. Imidazopyridazinderivate der Formel I

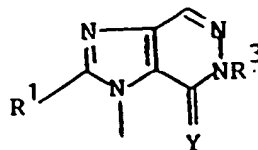
45



50

worin  
R

55



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55 2.

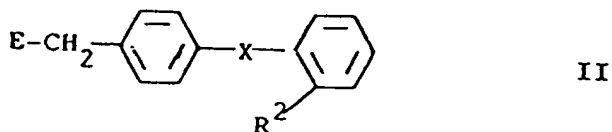
- R<sup>1</sup>** A, Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 6 C-Atomen, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>k</sub>H<sub>2k</sub>- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch O oder S ersetzt ist,
- R<sup>2</sup>** H, COOH, COOA, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH-COR<sup>4</sup>, NH-SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> oder 1H-5-Tetrazolyl,
- R<sup>3</sup>** eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylgruppe, welche ein- bis vierfach durch C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, CN, COOH, COOA, Ar, Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, -CO-R<sup>5</sup>, -CO-Ar, -CO-Het<sup>2</sup>, -CO-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CO-R<sup>8</sup>, -C(=NR<sup>9</sup>)-A, -C(=NR<sup>9</sup>)-Het<sup>2</sup>, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>11</sup>-COR<sup>5</sup>, -NR<sup>11</sup>-COAr, -NR<sup>11</sup>-COOA, -NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>Ar, OR<sup>10</sup>, -S(O)<sub>m</sub>-A, -S(O)<sub>m</sub>-Ar, -SO<sub>2</sub>-NH-Het<sup>2</sup>, -SO<sub>2</sub>-OR<sup>11</sup>, Hal und/oder 1H-5-Tetrazolyl substituiert ist und worin auch eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch ein O- oder S-Atom ersetzt sein kann; oder unsubstituiertes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl,
- R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>** jeweils C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, worin auch ein oder mehrere H-Atom(e) durch F ersetzt sein können,
- R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>** jeweils H, A, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl, Ar, ArC<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>- oder Het<sup>2</sup>,
- R<sup>6</sup> auch** -CH<sub>2</sub>COOA, -SO<sub>2</sub>-A oder -SO<sub>2</sub>-Ar,
- R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup>** zusammen auch eine Alkylkette mit 2-5 C-Atomen, die ein- oder mehrfach durch Carbonylsauerstoff, Ar, Het<sup>2</sup>, -CO-Ar, -COOA, -CO-N(A)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -SO<sub>2</sub>-Ar und/oder -NH-CO-A substituiert und/oder durch O oder durch -NR<sup>12</sup>- unterbrochen sein kann,
- R<sup>8</sup>** -NH-CHR<sup>11</sup>-COOH, -NH-CHR<sup>11</sup>-COOA, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>m</sub>-Ar, -CH<sub>2</sub>-COOA, -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-NO<sub>2</sub>, -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> oder -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-NH-COOA,
- R<sup>9</sup>** H, OH, CN, R<sup>13</sup>, OR<sup>13</sup> oder OAr,
- R<sup>10</sup>** H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, das durch Ar, Het<sup>2</sup>, COA oder COAr substituiert sein kann, Ar, COA, COAr oder CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,
- R<sup>11</sup>** H oder A,
- R<sup>12</sup>** H, A, Ar, COOA, Het<sup>2</sup> oder SO<sub>2</sub>Ar,
- R<sup>13</sup>** A, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl,
- X** fehlt, -NH-CO-, -CO-NH-, -O-CH(COOH)-, -NH-CH(COOH)-, -NA-CH(COOH)-, -CH=C-(COOH)-, -CH=C(CN)- oder -CH=C(1H-5-tetrazolyl)-,
- Y** O oder S,
- A** C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl,
- Ar** eine unsubstituierte oder eine durch R<sup>5</sup>, OR<sup>5</sup>, COOH, COOA, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, N-(A)<sub>2</sub>, NR<sup>11</sup>-COR<sup>5</sup>, NR<sup>11</sup>-COAr<sup>1</sup>, NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NR<sup>11</sup>-SO<sub>2</sub>Ar<sup>1</sup>, Hal oder 1H-5-Tetrazolyl mono- oder disubstituierte Phenylgruppe,
- Ar<sup>1</sup>** eine unsubstituierte oder eine durch R<sup>5</sup>, OR<sup>5</sup>, COOA oder Hal mono- oder disubstituierte Phenylgruppe,
- Het<sup>1</sup>** einen fünf- oder sechsgliedrigen gesättigten heterocyclischen Rest mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der einfach durch Carbonylsauerstoff oder =NR<sup>9</sup> und/oder dessen Ring-N-Atom(e) jeweils durch A oder Ar substituiert sein kann (können),
- Het<sup>2</sup>** einen fünf- oder sechsgliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, der auch mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert und/oder ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann,
- Hal** F, Cl, Br oder I,
- k** 0, 1, 2, 3 oder 4,
- m** 0, 1 oder 2 und
- n** 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten,

sowie ihre Salze.

a) 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-benzyl-7-oxo-1H-imidazo[4,5-d]-pyridazin und dessen Kaliumsalz;

- b) 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6- $\alpha$ -isopropoxycarbonyl-benzyl-7-oxo-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin und dessen Kaliumsalz;  
 c) 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-2-butyl-6,7-dihydro-6-N,N-dimethylcarbamoylmethyl-7-oxo-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin und dessen Kaliumsalz.

3. Verfahren zur Herstellung von Imidazopyridazinen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man  
 (a) eine Verbindung der Formel II



worin

E Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell angewandelte OH-Gruppe bedeutet und

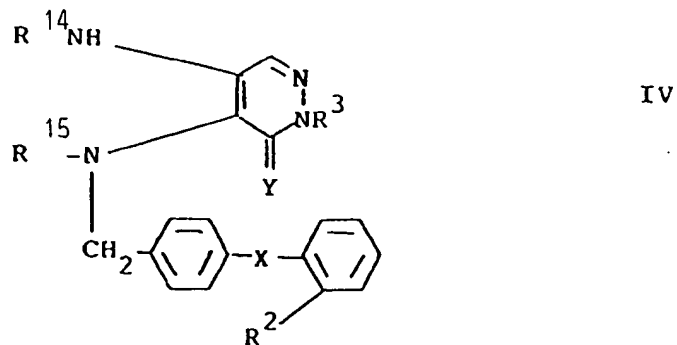
R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel III

H-R III

worin

R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umsetzt oder

(b) eine Verbindung der Formel IV



worin

R<sup>14</sup> R<sup>1</sup>-CO oder H und

R<sup>15</sup> H (falls R<sup>14</sup> R<sup>1</sup>-CO ist) oder R<sup>1</sup>-CO (falls R<sup>14</sup> H ist)

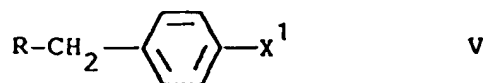
bedeuten

und

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einem cyclisierenden Mittel behandelt,

oder

(c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin X -NH-CO- oder -CO-NH- bedeutet, eine Verbindung der Formel V

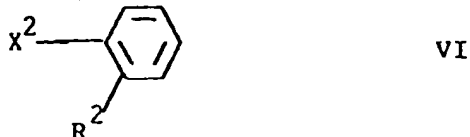


worin

$\text{X}^1$   $\text{NH}_2$  oder  $\text{COOH}$  bedeutet und

$\text{R}$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat

oder ein reaktionsfähiges Derivat dieser Verbindung mit einer Verbindung der Formel VI



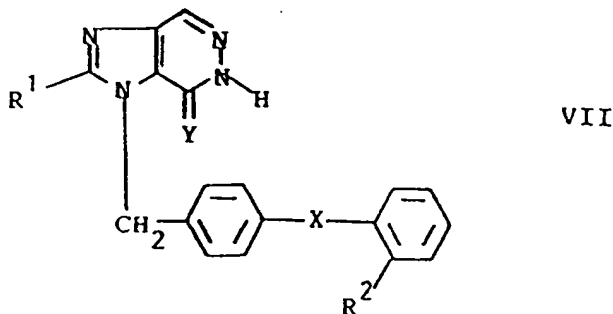
worin

$\text{X}^2$   $\text{COOH}$  (falls  $\text{X}^1$   $\text{NH}_2$  ist) oder  $\text{NH}_2$  (falls  $\text{X}^1$   $\text{COOH}$  ist) bedeutet und

$\text{R}^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

oder mit einem reaktionsfähigen Derivat dieser Verbindung umgesetzt oder

(d) eine Verbindung der Formel VII



worin

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{X}$  und  $\text{Y}$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel VIII

$\text{E}-\text{R}^3$  VIII

worin

$\text{R}^3$  und  $\text{E}$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

oder einem reaktionsfähigen Derivat einer solchen Verbindung

umsetzt oder

(e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, die eine  $-\text{C}(=\text{NR}^3)$ -Gruppe enthält, eine entsprechende Carbonylverbindung mit einer Verbindung der Formel  $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^3$ , worin  $\text{R}^3$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, behandelt oder

(f) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e)  $\text{R}$  und/oder  $\text{R}^2$  in einen oder mehrere andere Reste  $\text{R}$  und/oder  $\text{R}^2$  umwandelt und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- und Hilfsstoff in eine

geeignete Dosierungsform bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

5

6. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Krankheiten.

10

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 94 11 7936

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X,D	BIOORG.&MED.CHEM.LETT., Bd. 3, no.6, 1993 Seiten 1019-1024, GIBSON,K.H. ET AL. 'The Synthesis of heterosubstituted Benzimidazole Derivatives with potent Angiotensin II Antagonist Activity' * siehe Seite 1021, Beispiele XII und XVII *	1-8	C07D487/04 A61K31/50 //C07D498/04, 237:00,235:00
X	EP-A-0 505 893 (MERCK PATENT G.M.B.H) 30.September 1992 * siehe Anspruch 1, Formel 1a *	1-8	
X	EP-A-0 547 514 (MERCK PATENT G.M.B.H) 23.Juni 1993 * siehe Anspruch 1, Formel 1 *	1-8	
Y	EP-A-0 400 974 (MERCK & CO. INC.) 5.Dezember 1990 * das ganze Dokument *	1-8	
Y	EP-A-0 399 731 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) 28.November 1990 * das ganze Dokument *	1-8	C07D A61K
P,X	EP-A-0 574 846 (MERCK PATENT G.M.B.H) 22.Dezember 1993 * Anspruch 1 *	1-8	
P,X	EP-A-0 602 521 (MERCK PATENT G.M.B.H) 22.Juni 1994 * Anspruch 1 *	1-8	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>MÜNCHEN</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>17.März 1995</b>	
		Prüfer <b>Stellmach, J</b>	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ..... & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 94 11 7936

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE		
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch
P, X	J.MED.CHEM., Bd. 37, no.11, 1994 WASHINGTON, Seiten 1632-1645, MEDERSKI, W.K.R ET AL. 'Non-peptide Angiotensin II ReceptorAntagonists : Synthesis and Biological Activity of a Series of Novel 4,5-Dihydro-4-oxo-3H-imidazo-[4,5-c]pyridi ne Derivatives' * siehe Seite 1636/1637, Tabellen 3 - 5 * -----	1-8
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
MÜNCHEN	17. März 1995	Stellmach, J
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b>		
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>..... &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>		